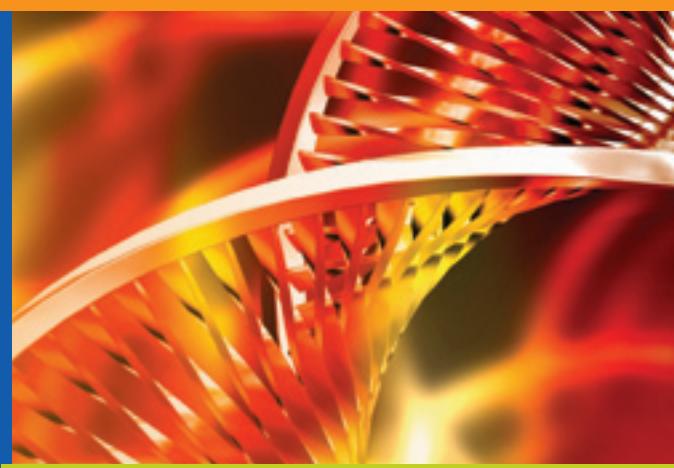




US-Latin America Breast Cancer Pilot Project

Planning Meeting
Executive Summary

ARGENTINA • BRAZIL • CHILE • MEXICO • URUGUAY • UNITED STATES



**Proyecto Piloto
Cáncer de Seno
en E.E. U.U.
y América Latina**

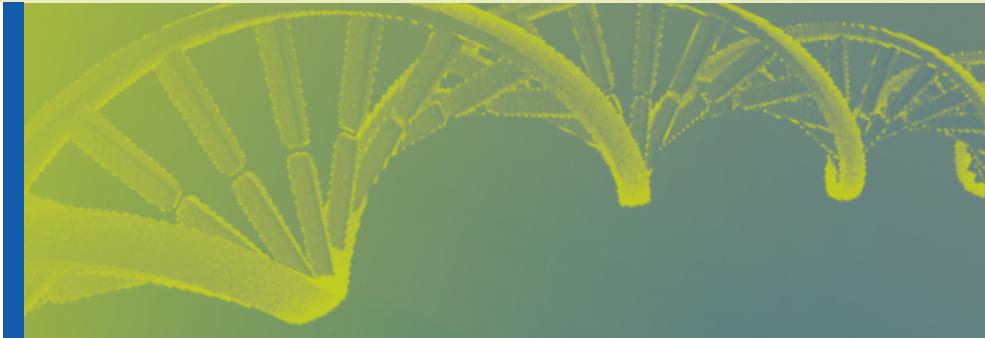
**Reunión de Planificación
Resumen Ejecutivo**

Goals and Outcome of the Workshop

The United States National Cancer Institute (NCI) and official government and research delegations from Argentina, Brazil, Chile, Mexico, and Uruguay convened a workshop to develop a collaborative breast cancer pilot project. The Office of Latin American Cancer Program Development of the NCI organized the international workshop held on March 18–20, 2009, in Bethesda, Maryland with participation by representatives from U.S. cancer research institutions and organizations. Funding was generously provided by a grant from Susan G. Komen for the Cure®, a breast cancer organization dedicated to combating breast cancer. NCI recognizes this leadership role of Susan G. Komen for the Cure® and is appreciative of its continuing support.

Prior to the workshop, representatives from NCI and the five participating Latin American countries had agreed to develop a collaborative breast cancer pilot project that would be used as a model to enhance training, build capacity, and establish a sustainable clinical research infrastructure for future projects. With this agreement, the goals of the workshop were to:

- Discuss the state-of-the-science in breast cancer detection and treatment
- Discuss translational research opportunities and concepts
- Learn about the existing clinical and basic research infrastructures in Argentina, Brazil, Chile, Mexico, and Uruguay
- Identify clinical research concepts and discuss the feasibility of implementing one or more breast cancer studies among the five Latin American countries
- Establish a United States–Latin America Cancer Research Network (US-LA CRN or Network)



ARGENTINA • BRAZIL • CHILE • MEXICO • URUGUAY • UNITED STATES

The results of this workshop were to:

- Formally create a steering committee with representatives from each country, including the United States, and subcommittees as needed for the individual project(s)
- Formally create the US-LA CRN
- Establish an international communication strategy for the US-LA CRN
- Launch a collaborative pilot research project that will focus on the molecular profiling of breast cancer patients in Latin America and identifying epidemiological risk factors
- Subsequently, develop research concepts for a pilot clinical protocol

The pilot research concept addresses some of the immediate needs in breast cancer research and can be conducted in all the member countries. This pilot study will facilitate the development of standard operating procedures (SOPs), define assays specific to molecular profiling, and generate data that can be used in determining and differentiating the effects of standard therapies on breast cancers in the Latina population. These activities will also enable adjunct epidemiological and demographic studies, which were considered a priority by the Latin American delegations.

Strategic Approach

NCI supports this initiative as a strategic approach of building collaborative relationships through bilateral partnerships with Latin American governments that will provide for the co-development and in-country sustainability of the resources and expertise required for high-quality clinical cancer research. With the establishment of the US-LA CRN, the health ministries from each of the five Latin American countries are committing to co-funding and cooperating in the Network's pilot studies. In brief, the workshop outcome will allow the Network to:

- Develop pilot projects that will have an impact on breast cancer management in Latin American women
- Enhance the cancer research capabilities of the participating Latin American countries
- Improve the care of Latin American breast cancer patients in the United States

NCI's role will be to facilitate the use of advanced technologies and the development of sustainable in-country research capacities to support basic, translational, and clinical cancer research. NCI will strive to establish strong relationships in the research arena with Latin American countries as full partners and collaborators, sharing completely in the outcome and progress that may result from these joint efforts. NCI and the five Latin American countries will work together for mutual benefit. This new approach could be a model for other international collaborations fostering cancer research.

Overview of the current status of breast cancer research in the Latin American countries

An overview of the status of breast cancer incidence, breast cancer research, and existing clinical and basic research infrastructures from each of the Latin American delegations provided participants with current information and perspectives:

Argentina. Based on Ministry of Health cancer statistics, Argentina has approximately 18,000 new breast cancer cases every year. The country has observed an apparent decrease in mortality in recent years that is attributed to earlier diagnosis. The Argentine research network is composed of five leading research centers, hospitals, and academic centers with varying levels of expertise, patient loads, treatment capabilities, resources, and technology, including genomics and proteomics platforms and capabilities.

Brazil. Based on cancer statistics from the Instituto Nacional de Câncer (INCA), breast cancer constitutes 28% of new cancer cases for women and is the most common single cancer in women in Brazil. Incidence and mortality rates for breast cancer have been rising, and the federal government expenditure on cancer care has also doubled in the past six years. Since 2005, Brazil has had a national cancer control policy (INCA-MS) that is based around health promotion, early detection, treatment, and palliative care. The Brazilian research network is composed of leading cancer research centers, hospitals, and universities that have modern and up-to-date hospital and research facilities.

Chile. Based on cancer statistics cited by the Ministry of Health, breast cancer is the second leading cause of cancer mortality in women (behind gallbladder cancer). The incidence of breast cancer is increasing, although mortality has fallen by 11.6% since 1995, when the government launched the Chilean Breast Cancer Program. This program initiated breast cancer screening and early detection, followed by appropriate, timely, and high-quality treatment. The Chilean research network is composed of public health components of the national breast cancer program, including hospitals, clinics, central pathology units, and a palliative care program.



The role of NCI will be to facilitate the use of advanced technologies and build sustainable in-country research capacities to support basic, translational, and clinical cancer research.



Mexico. Based on cancer statistics from the Secretary of Health, Mexico has an intermediate-high incidence of breast cancer compared with the rest of the Americas. In the last three years, mortality from breast cancer has exceeded that from cervical cancer. The large majority of Mexico's breast cancer cases are diagnosed at stages IIB and IIIA. In addition, breast cancer mortality trends show marked increases in all age groups. The challenges cited were the development of a cancer registry, better screening and early detection programs, and improved standards of care. The Mexican research network is composed of leading research centers, universities, and hospitals.

Uruguay. Based on cancer statistics from the Ministry of Public Health, cancer is the second leading cause of death in Uruguay, and breast cancer is the leading cause of cancer death in women. Since 2005, Uruguay's National Cancer Program has coordinated all cancer activities through the public and private sectors and is able to coordinate cancer research protocols on the national level. In 2007, Uruguay began a national oncologic web-based "informatization" project. The Uruguayan research network has adapted up-to-date technologies for DNA microarray analysis (Agilent), proteomics, and bioinformatics. The network is composed of a nationalized system of leading research institutions, universities, and hospitals.

The initial Network pilot research study is expected to have direct impact on the management of breast cancer patients in Latin America and will provide opportunities for basic and translational cancer research in the participating countries. The pilot study will also serve as a catalyst to ensure proper coordination among the participating countries.

The coordination and adaptation of standards for conducting high-quality clinical cancer research will require data sharing, integration, development and implementation of SOPs for preparation and tracking of samples, selection and performance of assays, clinical trial conduct, data management, and data analysis. Workshop participants agreed that the pilot project will raise the visibility and capabilities of investigators conducting cancer research in Latin America.

The pilot study will also serve as a catalyst to ensure proper coordination among all the participating countries.

Addressing the State-of-the-Science in Breast Cancer Research and Treatment in Latin America

Paradigms for the management of breast cancer are changing. A key issue now being addressed is the factors giving rise to breast cancer, *i.e.*, the transformative steps that occur from normal breast tissue, to hyperplasia, to ductal carcinoma *in situ* (DCIS), to invasive cancer, and finally to systemic metastases. Breast cancer can no longer be called a single disease—there are several distinct subtypes in the breast, with different molecular and histopathological characteristics. It is estimated that optimal therapy could reduce breast cancer mortality by 45–70%. However, because of varying molecular and histopathological characteristics, not all breast cancer patients benefit equally from current treatments. Presently, levels of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 are the molecular biomarkers most frequently used to characterize breast cancers. The new generation of “tailored” clinical trials is seeking to identify the optimal therapy for a breast cancer based on the presence of these and other biomarkers that define the clinical, genetic, and histopathological characteristics, *i.e.*, the molecular profile, of the cancer.

Latin America is a rich source of genetic variation resulting from several waves of massive immigration to the region, including the colonial period of the past several hundred years, which brought a large influx of African and European populations. It is likely that the genetic variation results in molecular profiles that affect the presentation and best treatment of breast cancers in the Latina population. Evaluation of these molecular profiles is of high interest to the US-LA CRN.

In planning and designing research studies, the Network will be sensitive to major cultural influences on Latina cancer care, including family, religion, social networks, and “*respeto*” (respect). Research projects undertaken by the Network should balance the study of genetic and other biological factors with the study of cultural influences when framing research programs. Attention to sociocultural factors that affect the care of the Latin American cancer patients, such as lack of appropriate information, poverty, fears, fatalism, little or no insurance, and false medical beliefs, will improve research outcomes.

Discussion Groups and Roundtables: Reports and Recommendations

The workshop attendees divided into several breakout groups and roundtables to discuss research concepts, barriers, and strategies for the pilot projects. All of the groups included representatives from the United States and Latin American delegations and each group favored conducting a molecular profiling study of breast cancer across the five countries within a treatment clinical trial. Another proposal was to undertake an early detection/intervention project in targeted geographic “hot spots” where breast cancer is usually diagnosed at a late stage. Recurrent themes of the discussion groups were the needs to:

- Establish a common bioinformatics platform across the five countries and/or develop tools to allow integration of data from the Latin American countries and individual institutions
- Provide training for all research staff in advanced technologies or techniques
- Address current restrictions in the Latin American countries on the export or transport of biospecimens and tissues to other countries

The findings and recommendations of each breakout group were reported to all workshop participants in summary form, as follows:

Clinical Protocols

This group characterized the breast cancer research opportunities as follows:

- Molecular profiling studies
- Epidemiology/early detection/intervention and assessment of risk factors
- Clinical trials with experimental drugs

Molecular profiling studies. The importance of molecular profiling studies in breast cancer patients was acknowledged based on the impact of these profiles on outcomes and selection of appropriate treatment. A trans-national study would require adopting SOPs and assays for pathology, considering centralized pathology laboratories, instituting quality assurance programs, using common data elements for reporting data, and adopting standardized pathology reports. Before undertaking a molecular profiling study, the Network should address current restrictions on transport of biospecimens for validation and testing.

The profiling study may be combined with a treatment clinical trial(s). Researchers would obtain the consent of patients to collect and analyze tissue for the expression of ER, PR, HER2, and possibly additional molecular profiling biomarkers. The workshop participants were also interested in a molecular profiling study proposed by representatives from Brazil — a clinical trial testing the efficacy of a platinum-based therapy in patients with “triple-negative” breast cancer (*i.e.*, ER-, PR-, and HER2-negative).

Epidemiology/early detection/intervention and assessment of risk factors. The early detection study would seek information from each country about barriers that prevent women from receiving screening, early detection, and follow-up treatment. The Network participants proposed a patient survey customized for each country's needs. The survey will determine local women's perspectives and factors that delay screening and detection. Once the survey data are analyzed, researchers can identify geographic "hot spots" of late-stage diagnosis in each country and test various intervention techniques.

Clinical trials with experimental drugs. The Network consensus was to delay studies with experimental therapies until molecular profiling procedures have been established to help identify those breast cancer patients who would benefit from these drugs.

NCI, as well as other United States and international organizations, have developed SOPs for collecting and assaying tissue and blood specimens and for collecting and reporting clinical trial data. Specifically, the Breast Cancer International Group and NCI clinical trial cooperative groups have developed sets of common data elements and standardized case report forms as well as annotated protocols for ER, PR, and HER2 testing. The Network will be able to build on and adapt these materials for pilot studies.

Pathology

The pathology group reported that the Network will benefit from adopting existing SOPs for frozen and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) biospecimens and surgical pathology reports. In addition, the group recommended standardization of immunohistochemistry assays. Implementing the SOPs will require review, assessment, and additional training for pathology laboratory staff to establish validated testing facilities in the Network.

In support of these recommendations, the Latin American representatives will review NCI best practice guidelines for biorepositories, biospecimen collection, and assays. As appropriate, these and other pertinent documents will be translated into Spanish and Portuguese. The Network countries will have the opportunity to create world-class biorepositories or biospecimen banks.

To address growing concerns about sharing and exporting tissues, this group suggested developing written policies to permit and safeguard the sharing of biospecimens and data within the Network. Similar recommendations were made by the Data and Bioinformatics group (see below).

Data and Bioinformatics

This group concluded that data management and the ability to share data among collaborating institutions is central to any research project.

The first challenge to data sharing is ensuring interoperability of informatics systems, since every research institution has evolved its own information technology (IT) systems. This challenge will be addressed by adopting a common platform and/or building interfaces to the various legacy systems.

Another challenge cited by this group is the integration of data at both the patient and molecular levels. Each data system has evolved with different ontologies that affect data entry and retrieval.

In addition, differing health ethics policies may challenge data sharing among the Network members. Resolution to this issue may come from harmonizing relevant policies regarding patient privacy and consent across all the countries.

The group recommended that a bioinformatics working group be established with representation from each research center in the five Latin American countries. This working group will be charged with assessing IT at the various institutions in the Network to address the issue of harmonizing policies, mapping ontologies, and establishing SOPs for data sharing and other data management requirements. The breakout group also recommended adapting tools from NCI's Cancer Biomedical Informatics Grid® (caBIG®), thus facilitating the use of other NCI resources by the Network.

Developing a Communications Strategy for the US-Latin America Cancer Research Network

The NCI Office of Communications and Education (OCE) proposed a joint communications strategy and plan for the Network. In part, the plan builds on NCI's primary web sites <http://www.cancer.gov> and <http://www.cancer.gov/espanol> to disseminate information and updates about Network activities.

The communications strategy will be a collaborative program that reaches out to Latin American populations as well as to Hispanic communities in the United States, including health agencies and other stakeholders in cancer research. NCI will work with the Latin American representatives in the Network to identify the key audiences to be served in their respective countries. To implement this new strategy, a communications working group will be established that includes media representatives from the Ministries of Health (Brazil, Chile, and Argentina), Ministry of Public Health (Uruguay), Ministry of Science, Technology, and Productive Innovation (Argentina), and the Secretary of Health (Mexico) of the participating countries.



The breakout group recommended establishing a bioinformatics working group with representation from each research center in the five Latin American countries.

Governance Structure

A US-LA CRN steering committee will be established with representatives from the United States and with the coordinators appointed by the health agencies for the five participating Latin American countries. The steering committee will develop the general governance for the Network, including the general principles and guidelines under which the Network will operate. The national coordinators on the steering committee have the authority to present difficult issues directly to their Ministers of Health for resolution.

In addition, it was agreed to establish several working groups to develop SOPs and appropriate policies in the following key areas:

- Epidemiology
- Pathology (includes biospecimens)
- Data management and bioinformatics
- Clinical protocols
- Bioethics and intellectual property
- Communications

This organizational structure will permit every country to participate in key decisions for US-LA CRN and to serve as resources for developing their respective national policies, regulations, and procedures. Written policies should be drafted by the working groups and decided upon by the steering committee within the next several months.

The U.S. representatives and the national coordinators with their respective delegations from the five Latin American countries agreed to hold an annual meeting. The logistics for these meetings will be determined over the next several months. Ongoing communications among Network participants will be conducted through international video- and teleconference meetings.

Launching the Pilot Project

Defining the Research Concepts and Pilot Project

The steering committee members have put forth two concepts that NCI will in turn further develop into a detailed clinical protocol for dissemination and review by the US-LA CRN members. These concepts are:

- Cross-Nation Clinical Trial in Locally Advanced Breast Cancer (Stage II and III) using Local Standard Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting
- Clinical Trial in Triple Negative or Basal Type Breast Cancer (e.g., Platineo trial) Evaluating Treatment Regimens in the Neoadjuvant Setting

Defining the Infrastructure: Biospecimens and Informatics

There are two fundamental issues to be addressed:

- Should the Network establish a common or centralized biorepository for the project? If so, how and to what extent will it be centralized?
- The development of a common bioinformatics platform for the Network

Developing Training and Research Capacity Programs

NCI will look to partner with foundations and other organizations with experience, expertise, and interest in programs for training and developing research capacity.

Future Workshops Topics

The participants suggested topics relevant to breast cancer, cancer research, and treatment for future workshops:

- Impact on breast cancer risk from co-morbid conditions such as obesity and diabetes
- Improvements in breast cancer prevention and early detection
- Environmental aspects of breast cancer risk, such as carcinogen levels in drinking water supplies



NCI will develop a detailed protocol for dissemination and review by the US-LA CRN members.

Acknowledgements

National Coordinators of the United States-Latin America Cancer Research Network (US-LA CRN)

Argentina	Osvaldo Podhajcer, Ph.D
Brazil	Luiz Antonio Santini Rodrigues da Silva, MD
Chile	Juan de Dios Reyes Magallanes, MD, MPH
Mexico	Alejandro Mohar Betancourt, MD, Sc.D.
Uruguay	Ignacio Miguel Musé Servrini, MD
United States	Jorge Gomez, MD, Ph.D.

NCI and all of the workshop participants wish to express their appreciation to the Susan G. Komen for the Cure® for its generous support.

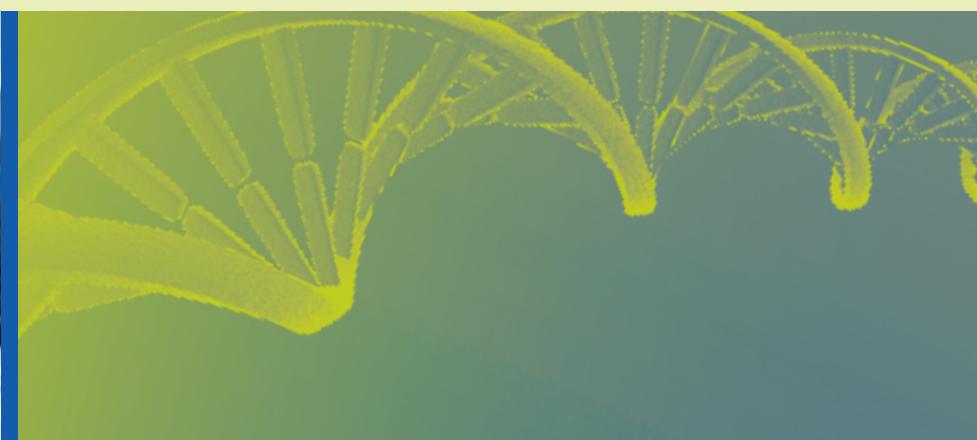
Resumen Ejectivo

Objetivos y resultados del taller

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos y delegaciones oficiales gubernamentales e instituciones de investigación de Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay convocaron un taller para elaborar un proyecto piloto de cooperación sobre el cáncer de mama. La Oficina para el Desarrollo de Programas de Cáncer en América Latina (OLACPD) del NCI organizó el taller internacional los días 18 al 20 de marzo del 2009, en Bethesda, Maryland con participación de representantes de instituciones y organizaciones de investigación de cáncer de los Estados Unidos. La financiación para este taller fue proporcionada generosamente por una subvención de Susan G. Komen for the Cure®, una organización dedicada a combatir el cáncer de mama. El NCI reconoce el papel destacado de Susan G Komen for the Cure® y agradece su apoyo constante.

Antes del taller, el NCI y representantes de países latinoamericanos participantes habían acordado crear un proyecto piloto de colaboración sobre el cáncer de mama que se usaría como modelo para mejorar la capacitación, generar capacidad y establecer una infraestructura de investigación clínica viable para proyectos futuros. Con este acuerdo, los objetivos del taller fueron los siguientes:

- Tratar de los últimos adelantos científicos con respecto a la detección y el tratamiento del cáncer de mama.
- Examinar los conceptos y oportunidades de investigación aplicada.
- Conocer las infraestructuras de investigación básica y clínica que existen actualmente en Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay.
- Identificar los conceptos de investigación clínica y analizar la posibilidad de realizar uno o más estudios sobre el cáncer de mama entre los cinco países latinoamericanos.
- Establecer una Red de Investigación de Cáncer de los Estados Unidos y América Latina (US-LA CRN o la Red).



Los resultados de este taller fueron:

- Crear formalmente un comité directivo con representantes de cada país, incluido Estados Unidos, y formar subcomités según sean necesarios para proyectos específicos.
- Crear formalmente la US-LA CRN.
- Establecer una estrategia internacional de comunicación para la US-LA CRN.
- Lanzar, en colaboración, un proyecto piloto de investigación que se concentre en los perfiles moleculares de pacientes de cáncer de mama en América Latina y en los factores de riesgo epidemiológicos que puedan identificarse.
- Posteriormente, formular los conceptos de investigación para un protocolo clínico piloto.

El concepto de investigación piloto trata algunas de las necesidades inmediatas en la investigación de cáncer de mama y puede llevarse a cabo en todos los países miembros. Este estudio piloto facilitará la formulación de procedimientos normalizados de operación, definirá análisis específicos para la realización del perfil molecular y generará datos de investigación que se puedan usar para determinar y distinguir los efectos de terapias aceptadas sobre los diferentes tipos de cáncer de mama en la población latina. Estas actividades también permitirán estudios epidemiológicos y demográficos complementarios, que las delegaciones latinoamericanas consideraron ser una prioridad.

Enfoque estratégico

El NCI apoya esta iniciativa como un enfoque estratégico para establecer relaciones de colaboración por medio de alianzas bilaterales con los gobiernos latinoamericanos, los cuales aportarán la creación conjunta y sustentación por parte de cada país de los recursos y pericia que se requieren para investigación clínica de alta calidad. Con el establecimiento de la US-LA CRN, los ministerios de salud de cada uno de los cinco países de América Latina se comprometen a financiar conjuntamente y cooperar con los estudios piloto de la Red. En resumen, el resultado del taller permitirá a la Red lo siguiente:

- Crear proyectos piloto que tendrán impacto en el control del cáncer de mama en las mujeres latinoamericanas
- Aumentar la capacidad de los países latinoamericanos para investigaciones de cáncer
- Mejorar la atención de las pacientes latinoamericanas de cáncer de mama en los Estados Unidos.

La función del NCI será facilitar el uso de tecnologías avanzadas y la generación perdurable de capacidad de investigación en cada país, para apoyar la investigación básica, aplicada y clínica de cáncer. El NCI se esforzará por establecer relaciones sólidas con los países latinoamericanos en el campo de la investigación en su plena capacidad de socios y colaboradores, compartiendo completamente los resultados y el progreso que puedan resultar de estos esfuerzos colectivos. El NCI y los cinco países latinoamericanos trabajarán juntos para beneficio mutuo. Este nuevo enfoque podría ser un modelo para otras colaboraciones internacionales que promuevan la investigación de cáncer.

Resumen global sobre el estado actual de la investigación sobre el cáncer de mama en los países latinoamericanos.

Una visión general presentada por cada una de las delegaciones latinoamericanas proporcionó a los participantes información actualizada y perspectivas sobre el estado de la incidencia e investigación del cáncer de mama y las infraestructuras de investigación básica y clínica existentes:

Argentina. Según estadísticas del Ministerio de Salud referentes al cáncer, Argentina tiene aproximadamente 18,000 casos nuevos de cáncer de mama cada año. El país ha observado una disminución aparente de mortalidad en los últimos años que se atribuye al diagnóstico precoz. La red argentina de investigación está compuesta por cinco centros principales de investigación, hospitalares y centros académicos con diferentes niveles de especialización, carga de pacientes, capacidad de tratamiento, recursos y tecnología, incluidas plataformas y capacidad en genómica y proteinómica.

Brasil. Según estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer (INCA), los casos de cáncer de mama representan 28% de los nuevos casos de cáncer en las mujeres y es el único cáncer más común entre las mujeres de Brasil. Los índices de incidencia y de mortalidad de cáncer de mama han estado en aumento y los gastos del gobierno federal para la atención del cáncer aumentaron también el doble en los últimos seis años. Desde 2005, Brasil ha tenido una política nacional de control del cáncer (INCA-MS) basada en la promoción de la salud, la detección precoz, el tratamiento y los cuidados paliativos. La red de investigación brasileña está compuesta por importantes centros de investigación oncológica, hospitalares y universidades que tienen instalaciones de investigación y hospitalarias modernas y al día.

Chile. Según estadísticas citadas por el Ministerio de Salud, el cáncer de mama es la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en las mujeres (después de vesícula biliar) y la incidencia del cáncer de mama está aumentando, si bien la mortalidad ha disminuido 11.6% desde 1995, cuando el gobierno lanzó el Programa Nacional de Cáncer de Mama de Chile. Este programa inició los exámenes selectivos de detección para cáncer de mama y detección precoz, seguidos de un tratamiento adecuado, oportuno y de calidad. La red de investigación chilena está compuesta por componentes de salud pública de dicho programa que comprende hospitalares, clínicas, unidades centrales de anatomía patológica y un programa de cuidados paliativos.

México. Según estadísticas de la Secretaría de Salud con relación al cáncer, México tiene un índice intermedio alto de incidencia de cáncer de mama en comparación con el resto de América. Únicamente en los últimos tres años, el índice de mortalidad por cáncer de mama ha superado al de cáncer cervical o de cuello uterino. La enfermedad en estadios IIB y IIIA comprende la gran mayoría de los casos de cáncer de mama en México. Además, las tendencias de mortalidad por cáncer de mama muestran un marcado aumento en todos los grupos de edad. Los problemas que se mencionaron fueron la creación de un registro de cáncer, mejores programas de exámenes selectivos de detección y de detección precoz, así como mejores normas de atención. La red de investigación mexicana está compuesta por importantes centros de investigación, universidades y hospitalares.



Uruguay. Según estadísticas sobre el cáncer del Ministerio de Salud Pública, el cáncer es la segunda causa de muerte en Uruguay y el cáncer de mama es el principal tipo de cáncer en las mujeres. Desde 2005, el Programa Nacional de Control del Cáncer de Uruguay ha coordinado todas las actividades relacionadas con el cáncer a través de los sectores públicos y privados y está en condiciones de coordinar protocolos de investigación de cáncer en el ámbito nacional. En 2007, Uruguay comenzó un proyecto nacional oncológico de “informatización” basado en Internet. La red de investigación uruguaya ha adaptado tecnologías al día para análisis de microchips de ADN (Agilent), de proteinómica y bioinformática. La red está compuesta por un sistema nacionalizado de destacadas instituciones de investigación, universidades y hospitales.

El estudio inicial piloto de investigación de la Red se espera tendrá un impacto directo sobre el manejo de pacientes con cáncer de mama en América Latina y ofrecerá oportunidad para investigación básica y aplicada del cáncer en los países participantes. El estudio piloto servirá también como catalizador para garantizar una coordinación adecuada entre los países participantes.

La coordinación y adaptación de normas para llevar a cabo investigación clínica oncológica de alta calidad requerirán que se compartan datos, que haya integración, y que se formulen y lleven a cabo procedimientos normalizados de operación para la preparación y el rastreo de muestras, la selección y realización de valoraciones, la dirección de estudios clínicos, la administración y el análisis de datos. Los participantes del taller acordaron que el proyecto piloto elevará la visibilidad y capacidad de los investigadores que habrán de dirigir las investigaciones oncológicas en América Latina.

Respuesta a la situación de la ciencia en la investigación y tratamiento del cáncer de mama en América Latina

Los paradigmas del manejo del cáncer de mama están cambiando. Una cuestión clave que ahora se trata son los factores que dan lugar al cáncer de mama; es decir, los pasos de transformación que ocurren desde un tejido de mama normal, a la hiperplasia, al carcinoma ductal *in situ* (CDIS), a cáncer invasor y, finalmente, a las metástasis sistémicas. El cáncer de mama ya no puede llamarse una enfermedad única: hay varios subtipos diferentes en la mama, con distintas características moleculares e histopatológicas. Se estima que la terapia óptima podría reducir la mortalidad por cáncer de 45% a 70%. Sin embargo, debido a las variables características moleculares e histopatológicas, no todas las pacientes con cáncer de mama obtienen los mismos beneficios de los tratamientos actuales. Actualmente, las concentraciones de receptor de estrógeno (ER), de receptor de progesterona (PR) y de HER2 son los biomarcadores usados con mayor frecuencia para caracterizar los distintos tipos de cáncer de mama. La nueva generación de estudios clínicos “a la medida” busca identificar la terapia óptima para un cáncer de mama sobre la base de la presencia de estos y otros biomarcadores que definen características clínicas, genéticas e histopatológicas; es decir, el perfil molecular del cáncer.

América Latina es una rica fuente de variación genética, resultado de varias olas de inmigración masiva a la región, como la del período colonial de hace varios cientos de años que trajo una gran ola de pobladores africanos y europeos. Es probable que la variación genética dé como resultado perfiles moleculares que afectan la presentación y el mejor tratamiento de los distintos tipos de cáncer de mama en la población latinoamericana. La evaluación de estos perfiles moleculares es de sumo interés para la US-LA CRN.

Al planificar y diseñar estudios de investigación, la Red prestará atención y será sensible a las principales influencias culturales sobre la atención del cáncer en la mujer latina, tales como la familia, la religión, las conexiones sociales y el respeto. Los proyectos de investigación emprendidos por la Red deberán mantener un equilibrio entre el estudio de factores genéticos así como factores biológicos y el estudio de las influencias culturales al enmarcar programas de investigación. La atención a los factores socioculturales que afectan la atención de los pacientes latinoamericanos con cáncer, como la falta de información adecuada, la pobreza, los miedos, el fatalismo, la insuficiencia o carencia de seguro y las falsas creencias médicas, mejorará los resultados de la investigación.



La función del NCI será facilitar el uso de tecnologías avanzadas y la generación perdurable de capacidad de investigación en cada país, para apoyar la investigación básica, aplicada y clínica de cáncer.

Grupos de discusión y mesas redondas: informes y recomendaciones

Los participantes del taller se dividieron en varios grupos y mesas redondas para discutir diversos conceptos de investigación, barreras y estrategias para los proyectos piloto.

En todos los grupos participaron representantes de las delegaciones de los Estados Unidos y de América Latina. El acuerdo apoyó la realización de un estudio de perfil molecular sobre el cáncer de mama en los cinco países dentro de un estudio clínico de tratamiento. Otras propuestas incluyeron que se emprenda un proyecto de detección temprana o intervención dirigido a puntos geográficos que sobresalen porque en ellos el cáncer de mama se diagnostica en etapas avanzadas. Los temas recurrentes de los grupos de discusión fueron las necesidades de:

- Establecer una plataforma común de bioinformática entre los cinco países y crear herramientas que permitan la integración de datos de los países latinoamericanos y de las instituciones individuales
- Proporcionar capacitación en tecnologías o técnicas avanzadas a todo el personal de investigación
- Ocuparse de las restricciones actuales en los países latinoamericanos en cuanto a la exportación o el transporte de muestras biológicas y tejidos a otros países

Las conclusiones y recomendaciones de cada grupo que se dieron a conocer a todos los participantes del taller en forma resumida siguen a continuación:

Protocolos clínicos

Este grupo caracterizó las oportunidades de investigación sobre el cáncer de mama de la siguiente manera:

- Estudios de perfil molecular
- Epidemiología, detección temprana e intervención y evaluación de factores de riesgo
- Estudios clínicos con fármacos experimentales

Estudios de perfil molecular. La importancia de los estudios de perfil molecular en pacientes con cáncer de mama se reconoció basándose en el impacto de estos perfiles sobre los resultados y la selección del tratamiento adecuado. Un estudio transnacional requeriría la adopción de procedimientos normalizados de operación y valoraciones de patología, pensando en la posibilidad de centralizar los laboratorios de anatomía patológica, el establecimiento de programas de garantía de calidad, mediante el uso de elementos comunes de datos para preparar informes de datos y adoptar informes de patología uniformes. Antes de emprender un estudio de perfil molecular, la Red deberá examinar las restricciones actuales para el transporte de muestras biológicas para validación y pruebas.

El estudio de perfil tal vez pueda combinarse con uno o varios estudios clínicos de tratamiento. Los investigadores deberán obtener el consentimiento de pacientes para recolectar y analizar tejidos para la expresión de ER, PR y HER2, y posiblemente biomarcadores de perfil molecular adicionales. Los participantes del taller también se mostraron interesados en un estudio de perfil molecular propuesto por representantes de Brasil: un estudio clínico que pruebe la eficacia de un tratamiento basado en platino en pacientes con enfermedad “triple negativa” (es decir, ER-, PR- y HER2- negativos).

Epidemiología, detección temprana e intervención y evaluación de factores de riesgo. El estudio de detección temprana procurará obtener información de cada país acerca de las barreras que impiden a las mujeres realizarse exámenes selectivos de detección, detección temprana y tratamiento de seguimiento. Los participantes de la Red propusieron una encuesta de pacientes preparada de acuerdo a las necesidades de cada país. La encuesta determinará las perspectivas de las mujeres locales y los factores que retrasan los exámenes selectivos de detección y la detección misma. Una vez que se analicen los datos de la encuesta, los investigadores pueden identificar los puntos geográficos que sobresalen en cada país por diagnósticos de cáncer en estadios avanzados y probar varias técnicas de intervención.

Estudios clínicos con fármacos experimentales. El acuerdo de la Red fue retrasar los estudios con tratamientos experimentales hasta que se establezcan procedimientos de perfil molecular para ayudar a identificar a aquellas pacientes con cáncer de mama que se beneficiarían de estos fármacos.

El NCI, así como otras organizaciones internacionales y de Estados Unidos, ha desarrollado procedimientos normalizados de operación para recolectar y valorar muestras de tejidos y sangre, y para recolectar y preparar informes de datos de estudios clínicos. Específicamente, el *Breast Cancer International Group* y los grupos cooperativos de estudios clínicos del NCI han creado conjuntos de elementos comunes de datos y formularios uniformes para notificar casos, así como protocolos con anotaciones idóneas para pruebas de ER, PR y HER2. La Red podrá utilizar y adaptar estos materiales para estudios piloto.

Anatomía patológica

El grupo de anatomía patológica informó que la Red se beneficiará de la adopción de los procedimientos normalizados de operación existentes para muestras biológicas fijadas en formalina, embebidas en parafina y congeladas (FFPE) e informes de histopatología quirúrgica. Además, el grupo recomendó la normalización de valoraciones inmunohistoquímicas. La ejecución de procedimientos normalizados de operación requerirá la revisión, evaluación y capacitación adicional del personal de laboratorio de anatomía patológica, a fin de establecer instalaciones validadas de pruebas en la Red.

Para apoyar estas recomendaciones, los representantes latinoamericanos revisarán las pautas de mejores prácticas del NCI para depósitos biológicos, recolección de muestras biológicas y valoraciones. Según sea apropiado, estos y otros documentos pertinentes se traducirán al español y al portugués. Los países de la Red tendrán la oportunidad de crear depósitos biológicos o bancos de muestras biológicas de categoría mundial.

Para tratar los problemas cada vez mayores que existen al compartir y exportar tejidos, este grupo sugirió formular políticas por escrito que permitan y protejan el intercambio de muestras biológicas y datos dentro de la Red. El grupo de datos y bioinformática hizo recomendaciones similares (véase a continuación).

Datos y bioinformática

Este grupo llegó a la conclusión de que el manejo de datos y la capacidad para compartir datos entre las instituciones que colaboran son fundamentales para cualquier proyecto de investigación.

La primera dificultad al compartir datos es asegurar que los sistemas informáticos pueden funcionar entre sí, ya que cada institución investigadora ha establecido su propia tecnología informática (TI). Esta dificultad se atenderá al adoptar una plataforma común o al crear interfaces para los diversos sistemas heredados.

Otra dificultad que mencionó este grupo es la integración de datos tanto en el ámbito del paciente como en el ámbito molecular. Cada sistema de datos ha evolucionado con naturalezas diferentes, lo cual afecta el ingreso y la recuperación de datos.

Además, las distintas políticas de ética médica podrían dificultar el proceso de compartir datos entre miembros de la Red. La solución de esta cuestión posiblemente surja de la armonización de políticas pertinentes con respecto a la privacidad y el consentimiento del paciente en todos los países.

El grupo recomendó establecer un grupo de trabajo de bioinformática con representantes de cada centro de investigación de los cinco países latinoamericanos. El grupo de trabajo estará a cargo de evaluar la tecnología informática de las diversas instituciones en la Red, con el fin de ocuparse de la cuestión de armonización de políticas, mapeo de ontologías y determinación de procesos normalizados de operación para compartir datos y demás requisitos para el manejo de datos. El grupo recomendó adaptar herramientas del caBIG® (*Cancer Biomedical Informatics Grid*®) del NCI, facilitando así el uso de otros recursos del NCI por parte de la Red.

Formulación de estrategias de comunicación de la Red de Investigación de Cáncer de los Estados Unidos y América Latina

La Oficina de Comunicación y Educación (*Office of Communications and Education*, OCE) del NCI propuso una estrategia conjunta de comunicación y un plan para la Red. En parte, el plan aprovecha los sitios web principales del NCI, <http://www.cancer.gov> y <http://www.cancer.gov/espanol> para difundir información y poner al corriente sobre actividades de la Red.

La estrategia de comunicación será un programa de colaboración que llega a las poblaciones de América Latina así como a las comunidades hispanas de los Estados Unidos, y a organismos de salud y demás partes interesadas en la investigación oncológica. El NCI trabajará con los representantes latinoamericanos de la Red para identificar al público principal que se deberá atender en sus respectivos países. A fin de llevar a cabo esta nueva estrategia, se establecerá un grupo de trabajo de comunicación que incluya a representantes de los medios de comunicación de los Ministerios de Salud de Brasil, Chile y Argentina; del Ministerio de Salud Pública de Uruguay; del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina y de la Secretaría de Salud de México.



El estudio piloto servirá también como catalizador para garantizar una coordinación adecuada entre todos los países participantes.

Estructura de gobierno

Se establecerá un comité directivo de la US-LA CRN con la representación de los Estados Unidos y con coordinadores designados por las dependencias de salud de los cinco países participantes de América Latina. El comité directivo formulará el gobierno general de la Red, con principios y directrices generales que dirigirán la operación de la Red. Los coordinadores nacionales del comité directivo tendrán la autoridad de presentar asuntos difíciles directamente a sus respectivos Ministros de Salud, para su resolución.

Además, se acordó establecer varios grupos de trabajo para concebir los procesos normalizados de operación y políticas correspondientes en las siguientes áreas clave:

- Epidemiología
- Anatomía patológica (incluye muestras biológicas)
- Manejo de datos y bioinformática
- Protocolos clínicos
- Bioética y propiedad intelectual
- Comunicación

Esta estructura organizativa permitirá a cada país participar en decisiones clave de la US-LA CRN y servir como recursos para formular sus respectivas normas, regulaciones y procedimientos nacionales. Las normas escritas deberán ser redactadas por los grupos de trabajo, y el comité directivo se pronunciará al respecto dentro de los próximos meses.

La representación de los Estados Unidos y los coordinadores nacionales con sus respectivas delegaciones de los cinco países latinoamericanos acordaron llevar a cabo una reunión anual. La logística de estas reuniones se determinará en los próximos meses. La comunicación continua entre los participantes de la Red se llevará a cabo por medio de reuniones internacionales por videoconferencia y teleconferencia.

Lanzamiento del proyecto piloto

Definición de los conceptos de investigación y del proyecto piloto

Los miembros del comité directivo han expuesto dos conceptos que, a su vez, el NCI elaborará para preparar un protocolo clínico detallado para ser publicado y revisado por los miembros de la US-LA CRN. Estos conceptos son:

- Estudio clínico transnacional de cáncer de mama localmente avanzado (estadios II y III) usando quimioterapia estándar local en modalidad de neoadyuvante
- Estudio clínico de cáncer de mama “triple negativo” o de tipo basal (p. ej., estudio de platino) que evalúa regímenes de tratamiento en modalidad de neoadyuvante

Definición de infraestructura: muestras biológicas e informática

Hay dos cuestiones fundamentales por resolver:

- ¿Debe la Red establecer un depósito biológico común o centralizado para el proyecto? De ser así, ¿cómo se centralizará y hasta qué punto?
- El desarrollo de una plataforma bioinformática común para la Red

Creación de programas de capacitación y de capacidad de investigación

El NCI buscará establecer alianzas con fundaciones y otras organizaciones con experiencia, pericia e interés en programas de capacitación y de generación de capacidad de investigación.

Temas para talleres futuros

Los participantes sugirieron temas relevantes para cáncer de mama, investigación oncológica y tratamiento para talleres futuros:

- Impacto en el riesgo de cáncer de mama de padecimientos concomitantes tales como la obesidad y diabetes
- Mejoras en la prevención y detección temprana del cáncer de mama
- Aspectos del medio ambiente en el riesgo de cáncer de mama, tales como la concentración de carcinógenos en suministros de agua potable



El grupo recomendó establecer un grupo de trabajo de bioinformática con representantes de cada centro de investigación de los cinco países latinoamericanos.

Reconocimiento

Coordinadores nacionales de la Red de Investigación de Cáncer de los Estados Unidos y América Latina (US-LA CRN)

Argentina	Osvaldo Podhajcer, Ph.D
Brasil	Luiz Antonio Santini Rodrigues da Silva, MD
Chile	Juan de Dios Reyes Magallanes, MD, MPH
México	Alejandro Mohar Betancourt, MD, Sc.D.
Uruguay	Ignacio Miguel Musé Servrini, MD
Estados Unidos	Jorge Gomez, MD, Ph.D.

El NCI y todos los participantes del taller desean expresar su gratitud a la fundación Susan G. Komen for the Cure® por su apoyo generoso.



NIH Publication No. 09-7476
Printed November 2009

